

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

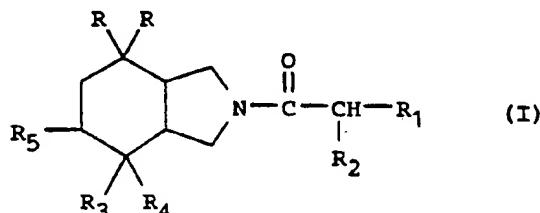


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 : C07D 209/44, A61K 31/40 C07D 409/06	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/21155 (43) Date de publication internationale: 28 octobre 1993 (28.10.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00352 (22) Date de dépôt international: 8 avril 1993 (08.04.93)		(74) Mandataire: LOBJOIS, Françoise; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, av. Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).
(30) Données relatives à la priorité: 92/04390 10 avril 1992 (10.04.92)	FR	(81) Etats désignés: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): ACHARD, Daniel [FR/FR]; 26, rue Adrien-Tessier, F-94320 Thiais (FR). GRISONI, Serge [FR/FR]; 17, rue Babeuf, F-94600 Choisy-le-Roi (FR). MALLERON, Jean-Luc [FR/FR]; 2, allée Renoir, F-91460 Marcoussis (FR). PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; 6, parc d'Ardenay, F-91120 Palaiseau (FR). TABART, Michel [FR/FR]; Tour Athènes, 75, rue du Javelot, F-75013 Paris (FR).		

(54) Title: PERHYDROISOINDOLE DERIVATIVES AS P SUBSTANCE ANTAGONISTS

(54) Titre: DERIVES DE PERHYDROISOINDOLE COMME ANTAGONISTES DE LA SUBSTANCE P



(57) Abstract

Novel perhydroisoindole derivatives of general formula (I), wherein radicals R are phenyl radicals optionally 2- or 3-substituted by a halogen atom or a methyl radical; R₁ is optionally substituted phenyl, cyclohexadienyl, naphthyl, indenyl or optionally substituted heterocyclyl; R₂ is H, halogen, OH, alkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, alkyloxy, alkylthio, acyloxy, carboxy, optionally substituted alkylxycarbonyl, benzylxycarbonyl, amino or acylamino; R₃ is optionally 2-substituted phenyl; R₄ is OH or fluorine when R₅ is H, or R₄ and R₅ are OH or R₄ and R₅ together form a bond; isomeric forms and mixtures thereof; optionally salts thereof where applicable; and preparation thereof. The novel derivatives are particularly useful as P substance antagonists.

(57) Abrégé

Nouveaux dérivés de perhydroisoindole de formule (I) dans laquelle les radicaux R sont des radicaux phényle pouvant être substitués par un atome d'halogène ou un radical méthyle en position 2 ou 3, R₁ est phényle éventuellement substitué, cyclohexadiényle, naphtyle, indényle, ou hétérocyclyle pouvant être substitué, R₂ est H, halogène, OH, alcoyle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, alcoyoxy, alcoylthio, acyloxy, carboxy, alcoyoxy carbonyle éventuellement substitué, benzylxycarbonyle, amino ou acylamino, R₃ est phényle pouvant être substitué en position 2, R₄ est OH ou fluor si R₅ est H, ou R₄ et R₅ sont OH, ou R₄ et R₅ forment une liaison sous leurs formes isomères ou leurs mélanges, éventuellement leurs sels lorsqu'ils existent et leur préparation. Les nouveaux dérivés selon l'invention sont particulièrement intéressants comme antagonistes de la substance P.

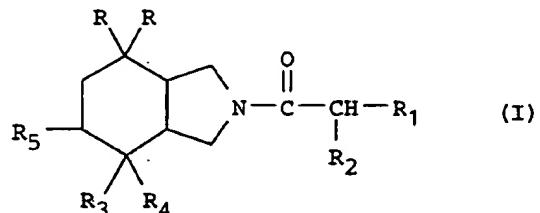
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TC	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam

DÉRIVES DE PERHYDROISOINDOLE COMME ANTAGONISTES DE LA SUBSTANCE P

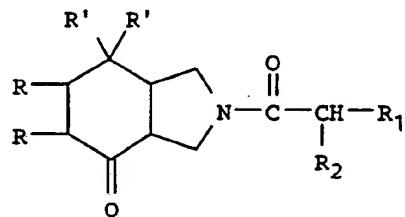
La présente invention concerne de nouveaux dérivés du perhydroisoindole de formule générale :



5

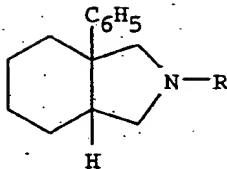
ainsi que leurs sels lorsqu'ils existent, qui antagonisent les effets de la substance P et sont de ce fait particulièrement intéressants dans les domaines thérapeutiques où cette substance est connue pour intervenir.

- 10 Dans la demande de brevet européen EP 429 366 ont été décrits des antagonistes de la substance P de structure :



- 15 dans laquelle les symboles R sont hydrogène ou forment ensemble une liaison, les symboles R' sont des radicaux phényle éventuellement substitués et les symboles R₁ et R₂ représentent diverses substitutions. Cependant ces dérivés de perhydroisoindolone se sont montrés principalement actifs dans des tests de binding utilisant des homogénats de cerveau de rat et manifestent moins d'activité dans des tests de binding utilisant des cellules humaines lymphoblastiques en culture.
- 20

Dans le brevet américain 4 042 707 avaient été décrits des produits dérivés de l'isoindole de formule générale:



ayant une activité opiacée. Ces produits n'ont pas d'activité vis à vis de la substance P.

- 5 Jusqu'à présent, malgré les recherches mises en oeuvre et malgré l'intérêt suscité [M.R. Hanley, TINS, (5) 139 (1982)], il n'avait pratiquement pas été découvert de produit agissant spécifiquement sur la substance P et ayant une structure non peptidique, c'est pourquoi les dérivés de l'isoindole de formule générale (I) présentent un
10 intérêt considérable.

Dans la formule générale (I) :

- les symboles R sont identiques et représentent des radicaux phényle éventuellement substitués par un atome d'halogène ou par un radical méthyle en position 2 ou 3,
- 15 - le symbole R₁ représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle pouvant être éventuellement substitués (par des atomes d'halogène ou des radicaux amino, alcoylamino ou dialcoylamino) alcoyloxy ou alcoylthio pouvant être éventuellement substitués [par des radicaux hydroxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino éventuellement substitués (par des radicaux phényle, hydroxy ou amino), ou dialcoylamino dont les parties alcoyle forment avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle à 5 à 6 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, éventuellement substitué par un radical alcoyle, hydroxy, hydroxyalcoyle], ou substitué par des radicaux amino, alcoylamino, dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle tel que défini

ci-dessus, ou représente un radical cyclohexadiènyle, naphtyle, indényle ou hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé contenant 5 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, et éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou alcoyloxy,

- le symbole R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, alcoyle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoyl-aminoalcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, acyloxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, dialcoylaminoalcoyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, amino ou acylamino,

- le symbole R₃ représente un radical phényle éventuellement substitué en position -2 par un radical alcoyle ou alcoyloxy contenant 1 ou 2 atomes de carbone, et

- le symbole R₄ représente un atome de fluor ou un radical hydroxy, et le symbole R₅ représente un atome d'hydrogène ou bien

- les symboles R₄ et R₅ représentent des radicaux hydroxy, ou bien

- le symbole R₄ forme avec R₅ une liaison.

Il est entendu que les radicaux alcoyle ou acyle cités ci-dessus contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

Lorsque R porte un substituant halogène, ce dernier peut être choisi parmi le chlore ou le fluor.

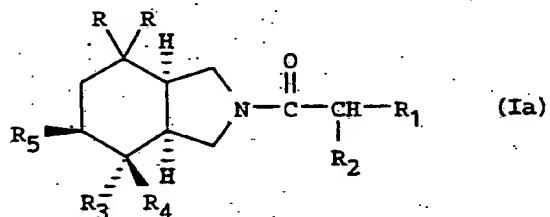
Lorsque R₁ contient un atome d'halogène, ce dernier peut être choisi parmi le chlore, le brome, le fluor ou l'iode.

Lorsque R₁ représente un radical hétérocyclique mono ou polycyclique, saturé ou insaturé, à titre d'exemple il peut être choisi parmi thiényle, furyle, pyridyle, dithiinyle, indolyle, isoindolyle, benzothiényle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, imidazolyle, pyrrolyle,

triazolyle, thiadiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, ou naphtyridinyle.

Lorsque R₁ représente phényle substitué par une chaîne portant un hétérocycle, ce dernier peut être choisi parmi pyrrolidinyle, morpholino, pipéridinyle, tétrahydropyridinyle, pipérazinyle, thiomorpholino.

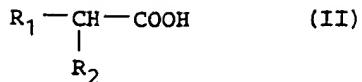
Par ailleurs, les produits de formule générale (I) présentent différentes formes stéréoisomères, il est entendu que les formes racémiques et les formes stéréoisomères de structure :



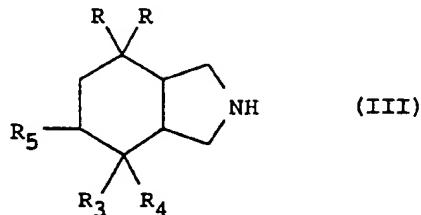
10

ainsi que leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention. Plus spécifiquement, les dérivés de perhydroisoindole pour lesquels R₄ est hydroxy ou fluor et R₅ est hydrogène, de forme (3aS,4S,7aS) à l'état pur, ou sous forme de mélange racémique (3aRS,4RS,7aRS), les dérivés de perhydroisoindole pour lesquels R₄ et R₅ sont hydroxy, de forme (3aS,4S,5S,7aS) à l'état pur, ou sous forme de mélange racémique (3aRS,4RS,5RS,7aRS), les dérivés de perhydroisoindole pour lesquels R₄ forme avec R₅ une liaison, de forme (3aS,7aR) à l'état pur, ou sous forme de mélange racémique (3aRS,7aSR) entrent dans le cadre de la présente invention. De plus, lorsque le symbole R₂ est autre que l'atome d'hydrogène, la chaîne substituée sur l'isoindole présente un centre chiral, il est entendu que les formes stéréoisomères (R) ou (S) et leurs mélanges font partie de la présente invention.

25 Selon l'invention les dérivés du perhydroisoindole de formule générale (I) peuvent être obtenus par action de l'acide de formule générale :



ou d'un dérivé réactif de cet acide, dans lequel R_1 et R_2 sont définis comme précédemment, sur un dérivé de l'isoindole de formule générale :



5

dans laquelle les symboles R , R_3 , R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, puis éventuellement transformation du produit obtenu pour lequel R_4 est un radical hydroxy et R_5 est un atome d'hydrogène en un produit pour lequel R_4 est un atome de fluor et R_5 est un atome d'hydrogène ou en un produit pour lequel R_4 et R_5 forment ensemble une liaison.

Il est entendu que, les radicaux amino, alcoylamino ou carboxy contenus dans R_1 et/ou R_2 sont de préférence préalablement protégés. La protection s'effectue par tout groupement compatible, dont la mise en place et l'élimination n'affectent pas le reste de la molécule. Notamment, on opère selon les méthodes décrites par T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1981), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

20 A titre d'exemple,

- les groupements amino ou alcoylamino peuvent être protégés par des radicaux méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, t.butoxycarbonyle, allyloxycarbonyle, vinyloxycarbonyle, trichloréthoxycarbonyle, trichloracétyle, trifluoracétyle, chloracétyle, trityle, benzhydryle, benzyle, allyle, formyle, acétyle, benzyloxycarbonyle ou ses dérivés substitués;

- les groupements acides peuvent être protégés par des radicaux méthyle, éthyle, t.butyle, benzyle, benzyle substitué ou benzhydryle.

De plus, lorsque R₂ représente un radical hydroxy, il est préférable de protéger préalablement ce radical. La protection s'effectue par exemple par un radical acétyle, trialcoylsilyle, benzyle, sous forme d'un carbonate par un radical -COORa dans lequel Ra est un radical alcoyle ou benzyle ou sous forme de cétone.

Il est également entendu que la stéréochimie du dérivé de l'isoindole de formule générale (III) est semblable à celle décrite précédemment pour les dérivés de formule générale (I).

Lorsque l'on effectue la condensation d'un dérivé réactif de l'acide de formule générale (II), on opère avantageusement au moyen du chlorure d'acide, de l'anhydride, d'un anhydride mixte ou d'un ester réactif dans lequel le reste de l'ester est un radical succinimido, 15 benzotriazolyl-1 éventuellement substitué, nitro-4 phényle, dinitro-2,4 phényle, pentachlorophényle ou phtalimido.

La réaction s'effectue généralement à une température comprise entre -40 et +40°C, dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme par exemple), un hydrocarbure (toluène par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxanne par exemple), un ester (acétate d'éthyle par exemple), un amide (diméthylacétamide, diméthylformamide par exemple), ou une cétone (acétone par exemple) ou dans un mélange de ces solvants, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée comme par exemple la pyridine, la diméthylaminopyridine, la N-méthylmorpholine ou une trialcoylamine (notamment triéthylamine) ou tel qu'un époxyde (oxyde de propylène par exemple). Il est également possible d'opérer en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide, [par exemple dicyclohexylcarbodiimide ou 30 (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide], le NN'-carbonyldiimidazole ou l'éthoxy-2 éthoxycarbonyl-1 dihydro-1,2 quinoléine ou bien en milieu hydroorganique, en présence d'un agent alcalin de condensation comme le bicarbonate de sodium.

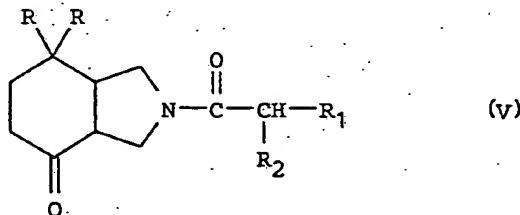
Dans l'alternative où l'on a obtenu un dérivé de perhydroisoindole de formule générale (I) pour lequel R₄ est un radical hydroxy et R₅ est un atome d'hydrogène et où l'on veut obtenir un dérivé de perhydroisoindole pour lequel R₄ est un atome de fluor et R₅ est un atome d'hydrogène, on opère par fluoration du dérivé précédemment obtenu.

La réaction s'effectue avantageusement au moyen d'un agent de fluororation comme un fluorure de soufre [trifluorure de morpholino soufre, tétrafluorure de soufre (*J. Org. Chem.*, **40**, 3808 (1975)), trifluorure de diéthylamino soufre (*Tetrahedron*, **44**, 2875 (1988)), trifluorure de phényl soufre (*J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3058 (1962)], comme le tétrafluorure de sélenium (*J. Am. Chem. Soc.*, 96, 925 (1974)) ou comme le tétrafluorophénylphosphorane (*Tet. Lett.*, 907 (1973)), en opérant dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloréthane par exemple) à une température comprise entre -30 et 30°C.

Dans l'alternative où l'on a obtenu un dérivé de perhydroisoindole de formule générale (I) pour lequel R₄ est un radical hydroxy et R₅ est un atome d'hydrogène et où l'on veut obtenir un dérivé de perhydroisoindole pour lequel R₄ et R₅ forment ensemble une liaison, on opère par toute méthode connue de deshydratation des alcools qui n'altère pas le reste de la molécule. Notamment on effectue la deshydratation en milieu acide par exemple par action d'un acide sulfonique (acide p.toluènesulfonique...), de l'acide sulfurique, de l'acide phosphorique, du pentaoxyde de phosphore ou de l'oxyde d'aluminium ou par action d'un mélange acide chlorhydrique-acide acétique ou acide bromhydrique-acide acétique, à une température comprise entre 25°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Selon l'invention les dérivés de l'isoindole de formule générale (I) pour lesquels R₅ est autre que le radical hydroxy, peuvent également être obtenus par action d'un composé organométallique de formule générale :

dans laquelle R₃ est défini comme précédemment, et M représente le lithium, un radical MgX ou CeX₂ pour lequel X est un atome d'halogène, sur un dérivé de perhydroisoindolone de formule générale :



- 5 dans laquelle R, R₁ et R₂ sont définis comme précédemment, puis transforme éventuellement l'alcool obtenu de formule générale (I) en un dérivé de perhydroisoindole pour lequel R₄ est un atome de fluor et R₅ est un atome d'hydrogène ou en un dérivé de perhydroisoindole pour lequel R₄ et R₅ forment ensemble une liaison.
- 10 La réaction s'effectue en milieu anhydre, dans les conditions habituelles de réaction des composés organométalliques sur une cétone, qui n'affectent pas le reste de la molécule. Notamment on opère dans un éther (par exemple le tétrahydrofurane ou l'éther éthylique) éventuellement en présence de chlorure de cérium anhydre à une température comprise entre -78 et 30°C.
- 15

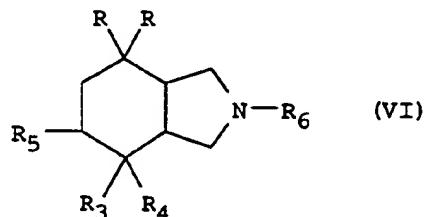
Les opérations subséquentes de transformation en un dérivé de formule générale (I) pour lequel R₄ est un atome de fluor et R₅ est hydrogène ou pour lequel R₄ et R₅ forment ensemble une liaison, s'effectuent dans les conditions décrites précédemment.

- 20 Les acides de formule générale (II) peuvent être préparés selon les méthodes décrites ci-après dans les exemples, selon les méthodes décrites dans la demande de brevet EP 429 366 ou par analogie avec ces méthodes.

- 25 Le dérivé de perhydroisoindole de formule générale (III) pour lequel R₄ et R₅ forment ensemble une liaison peuvent être obtenus par deshydratation du dérivé correspondant de perhydroisoindole pour lequel R₄ est un radical hydroxy et R₅ est un atome d'hydrogène.

La réaction s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour la préparation des dérivés de formule générale (I) dans laquelle R₄ et R₅ forment ensemble une liaison à partir du dérivé correspondant de perhydroisoindole pour lequel R₄ est un radical hydroxy et R₅ est
5 un atome d'hydrogène.

Le dérivé de l'isoindole de formule générale (III) pour lequel R₄ est un atome de fluor et R₅ est un atome d'hydrogène peut être préparé par fluoration d'un dérivé de l'isoindole de formule générale :



10 dans laquelle R et R₃ sont définis comme précédemment, R₆ est un radical protecteur, R₄ est un radical hydroxy et R₅ est un atome d'hydrogène, puis élimination du radical protecteur R₆.

Le radical protecteur R₆ peut être tout groupement protecteur d'amino qui soit compatible avec la réaction et dont la mise en place et
15 l'élimination n'altère pas le reste de la molécule. A titre d'exemple peuvent être cités les groupements alcoyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, benzyle éventuellement substitués, formyle, chloracétyle, trichloracétyle, trifluoracétyle, vinyloxycarbonyle, phénoxycarbonyle, chloro-1 éthoxycarbonyle ou chlorocarbonyle.

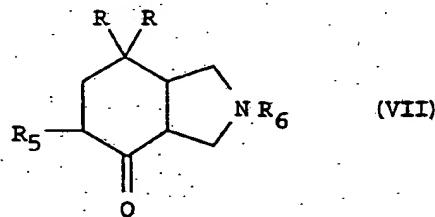
20 Lorsque l'on veut obtenir un dérivé fluoré du perhydroisoindole de formule générale (III) la fluoration s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour la fluoration d'un dérivé de formule générale (I) dans laquelle R₄ est hydroxy, à une température comprise entre -30 et +30°C.

25 L'élimination subséquente du radical protecteur R₆ s'effectue selon les méthodes habituelles. Notamment selon les méthodes décrites par

T.W. Greene, par A. Wiley ou par Mc Omie dans les références citées précédemment.

Le dérivé de perhydroisoindole de formule générale (III) ou (VI) pour lequel R₄ est un radical hydroxy et R₅ est un atome d'hydrogène ou un

- 5 radical hydroxy, peut être obtenu par action d'un composé organométallique de formule générale (IV) sur le dérivé correspondant de perhydroisoindolone de formule générale :



dans laquelle R et R₆ sont définis comme précédemment, et R₅ est un

- 10 atome d'hydrogène ou un radical hydroxy éventuellement protégé, puis libération du radical protecteur de R₅ et éventuellement élimination du radical protecteur R₆.

La réaction s'effectue dans des conditions analogues à celles décrites pour l'obtention du perhydroisoindole de formule générale (I)

- 15 à partir de la perhydroisoindolone correspondante. Il est entendu que selon la nature du radical protecteur du radical R₅, ce dernier peut être éliminé simultanément à la réaction.

Le dérivé de perhydroisoindole de formule générale (VI) peut être

préparé par protection de l'amino du dérivé correspondant de formule générale (III).

La protection s'effectue selon les méthodes habituelles. Notamment selon les références citées précédemment.

Le dérivé de la perhydroisoindolone de formule générale (VII) pour laquelle R₅ est un atome d'hydrogène peut être préparé par analogie

- 25 avec la méthode décrite dans la demande de brevet européen EP 429 366. Le dérivé de la perhydroisoindolone de formule générale (VII) pour lequel R₅ est un radical hydroxy préalablement protégé

peut être aussi préparé par analogie avec cette méthode, ou comme décrit ci-après dans les exemples.

La préparation du dérivé de la perhydroisoindolone de formule générale (V) s'effectue par analogie avec la méthode décrite dans la demande de brevet européen EP 429 366.

Il est entendu que les dérivés de perhydroisoindole de formule générale (I), (III), (V), (VI) et (VII) présentent plusieurs formes stéréoisomères. Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (I) de forme (3aS,7aS), la séparation des formes isomères est mise en oeuvre de préférence au niveau du dérivé de formule générale (VII) ou au niveau d'un autre intermédiaire portant un radical oxo en position -4. Elle peut aussi être mise en oeuvre au niveau du dérivé de formule générale (III). La séparation s'effectue selon toute méthode connue et compatible avec la molécule.

- 15 A titre d'exemple, la séparation peut être effectuée par préparation d'un sel optiquement actif, par action de l'acide L(+) ou D(-) mandélique, ou de l'acide dibenzoyltartrique ou ditoluoyltartrique, puis séparation des isomères par cristallisation. L'isomère recherché est libéré de son sel en milieu basique.
- 20 Les nouveaux dérivés de l'isoindole de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Le cas échéant, les nouveaux dérivés de formule générale (I) pour lesquels les symboles R₁ et/ou R₂ contiennent des substituants amino ou alcoylamino, peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides. Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

- Les nouveaux dérivés de l'isoindole de formule générale (I) peuvent aussi, le cas échéant, lorsque R₂ représente un radical carboxy, être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec une base azotée, selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être 5 obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, 10 il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl-β-phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphenylénediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).
- 20 Les nouveaux dérivés de l'isoindole selon la présente invention qui antagonisent les effets de la substance P peuvent trouver une application dans les domaines de l'analgésie, de l'inflammation de l'asthme, des allergies, sur le système nerveux central, sur le système cardiovasculaire, comme antispasmodique, ou sur le système 25 immunitaire, ainsi que dans le domaine de la stimulation des sécrétions lachrymales.

En effet, les produits selon l'invention manifestent une affinité pour les récepteurs à substance P à des doses comprises entre 10 et 30 1000 nM selon les techniques adaptées de D.G. Payan et coll., J. of immunology, 133(6), 3260-5 (1984) : Stereospecific receptors for substance P on cultured human IM-9 lymphoblasts et de Mc Pherson et coll., J. Pharmacol. Meth., 14, 213 (1985) : Analysis of radioligand binding experiments.

Il a de plus été démontré qu'il s'agit d'un effet antagoniste de la substance P, au moyen de différents produits. Dans la technique décrite par S. Rosell et coll., Substance P, Ed. by US Von Euler and B. Pernow, Raven Press, New-York (1977), pages 83 à 88, les produits étudiés manifestent un antagonisme des contractions de l'iléon de cobaye induites par la substance P ou des contractions de l'iléon de cobaye induites par le septide, à des concentrations de 6 à 1000 nM.

La substance P est connue pour être impliquée dans un certain nombre de domaines pathologiques :

- 10 - Agonists and antagonists of substance P, A.S. Dutta Drugs of the futur, 12 (8), 782 (1987);
- Substance P and pain : an updating, J.L. Henry, TINS, 3(4), 97 (1980);
- Substance P in inflammatory reactions and pain, S. Rosell, Actual. 15 Chim. Ther., 12ème série, 249 (1985)
- Effects of Neuropeptides on Production of Inflammatory Cytokines by Human Monocytes, M. Lotz et coll., Science, 241, 1218 (1988).
- Neuropeptides and the pathogenesis of allergy, Allergy, 42, 1 à 11 (1987);
- 20 - Substance P in Human Essential Hypertension, J. Cardiocascular Pharmacology, 10 (suppl. 12), 5172 (1987).

L'étude de certains dérivés de l'isoindole de formule générale (I) dans la technique de A. Saria et coll., Arch. Pharmacol., 324, 212-218 (1983) adaptée au cobaye a permis de mettre en évidence un effet 25 inhibiteur de l'augmentation de la perméabilité capillaire entraîné par le septide (agoniste de la substance P), ce qui témoigne d'une activité anti-inflammatoire :

Produit étudié	DE ₅₀
Exemple 1	0,04 mg/kg i.v. 3,5 mg/kg p.o.

- L'injection de substance P chez l'animal provoque une hypotension. Les produits étudiés dans la technique de C.A. Maggi et coll., J. Auton. Pharmac., 1, 11-32 (1987) manifestent un effet antagoniste vis-à-vis de cette hypotension, chez le cobaye. On détermine la DE₅₀
- 5 dose qui diminue de 50% l'hypotension induite par une injection i.v. de 250 ng/kg de substance P.

Produit de formule générale (I)	DE ₅₀ mg/kg i.v.
Exemple 1	0,15

- L'injection de substance P provoque chez l'animal un bronchospasme. La bronchoconstriction induite *in vivo* chez le cobaye par l'injection de substance P ou d'un agoniste sélectif de la substance P : [Pro⁹] substance P, est étudiée selon la technique de H. Konzett et R. Rosseler, Archiv. Exp. Path. Pharmak., 195, 71-74 (1940). Cette bronchoconstriction est inhibée par l'injection d'un produit selon l'invention, ce qui témoigne d'une activité anti-asthmatique. On détermine la DE₅₀, dose qui diminue de 50% le bronchospasme induit
- 10 par 3 µg/kg i.v. de [Pro⁹] substance P. Dans cette technique la DE₅₀ du produit de l'exemple 1 est de 0,7 mg/kg i.v..
- 15

Par ailleurs, dans le test de douleur au formol chez le cobaye, le produit de l'exemple 1 administré par voie orale 1 heure avant le test, manifeste une DE₅₀ de 11 mg/kg.

Enfin, les dérivés de l'isoindole selon la présente invention ne 5 présentent pas de toxicité, ils se sont montrés atoxiques chez la souris par voie intra-veineuse à la dose de 10 mg/kg ou par voie sous cutanée à la dose de 40 mg/kg par voie sous-cutanée.

D'un intérêt particulier sont les produits de formule générale (I) pour lesquels :

- 10 - les symboles R sont identiques et représentent des radicaux phényle,
- le symbole R₁ représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alcoyloxy, dialcoylamino, naphtyle, indényle ou hétérocyclique mono ou polycyclique choisi parmi 15 thiényle, indolyle, benzothiényle et éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou alcoyloxy,
- le symbole R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alcoyle ou amino,
- le symbole R₃ représente un radical phényle éventuellement substitué en position -2 par un radical alcoyle ou alcoyloxy contenant 1 ou 2 atomes de carbone, et
- le symbole R₄ représente un atome de fluor ou un radical hydroxy, et le symbole R₅ représente un atome d'hydrogène ou bien
- les symboles R₄ et R₅ représentent des radicaux hydroxy, ou bien
- 25 - le symbole R₄ forme avec R₅ une liaison.

Et parmi ces produits plus spécialement les :

diphényl-7,7' (méthoxy-2 phényl)-4' [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl]-2 perhydroisoindolol-4;

diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5;
diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(hydroxy-2 phényl)-2 acétyl]-2 perhydroisoindolol-4;
5 diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 (indolyl-3 acétyl)-2 perhydroisoindolediol-4,5;
diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 perhydroisoindolol-4;
10 diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(hydroxy-2 phényl)-2 propionyl]-2 perhydroisoindolol-4;
sous forme racémique, sous les formes stéréoisomères citées précédemment ou sous forme de mélange.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

15 Dans les exemples qui suivent, il est entendu que, sauf mention spéciale, les spectres de RMN du proton ont été faits à 250 MHz dans le diméthylsulfoxyde; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.

Exemple 1

A une suspension de 0,8 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) dans 60 cm³ de dichlorométhane sec on ajoute 0,025 g d'hydroxy-1 benzotriazole, 0,38 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S), 0,32 cm³ de diisopropyléthylamine, puis on refroidit cette solution à +5°C et on ajoute rapidement une suspension de 0,43 g de chlorhydrate de 25 (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide dans 10 cm³ de dichlorométhane sec. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à +5°C, 2 heures à température ambiante, lavé par 20 cm³ d'eau, puis lavé par 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (deux fois), séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de 30 gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 20 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en

recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 9 à 15 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans un mélange d'acetonitrile et d'oxyde de diisopropyle. On obtient 0,17 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 244°C.

Le chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 7,63 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) dans 66 cm³ de dioxane on ajoute à température ambiante une solution de 100 cm³ de dioxane chlorhydrique 5,2 N. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à cette température, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est lavé par de l'acetonitrile, essoré puis séché. On obtient 4,88 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 271°C (bloc Maquenne).

Le diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) peut être préparé de la manière suivante :

20 A une suspension de 20 g de diphényl-7,7 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aS,7aS) et de 31,6 g de chlorure de cérium anhydre dans 250 cm³ de tétrahydrofurane sec, on ajoute goutte à goutte à température ambiante sous agitation une suspension de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium (préparée à partir de 75,3 g de 25 bromo-2 anisole et de 9,8 g de magnésium) dans 100 cm³ de tétrahydrofurane sec. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures, traité par 400 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, dilué par 200 cm³ d'acétate d'éthyle, lavé par 300 cm³ d'eau (deux fois), puis par 300 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,8 cm, hauteur 26,5 cm), en

éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 9 à 29 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 17,82 g de 5 diphényl-7,7' (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aS,4S,7aS) sous forme d'une meringue blanche.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆): 1,36 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 1,54 (dmt, J=14, 1H, H équatorial du -CH₂- en 5); 2,3 (dmt, J=14, 1H, H équatorial du -CH₂- en 6); 2,34 (td, J=14 et 2,5, 1H, H axial du -CH₂- en 10 5); 3,07(td, J=14 et 2,5, H axial du -CH₂-en 6); 3,49(s, 3H, -OCH₃); 2,6 à 3,6(mt, autre -CH₂- et -CH); 6,85 à 7,7 (mt, 14H, aromatiques).

La diphényl-7,7' tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aS,7aS)

peut être obtenue de la manière suivante :

A une suspension de 80 g. de chlorhydrate de diphényl-7,7' 15 perhydroisoindolone-4-(3aS,7aS) dans 400 cm³ de dichlorométhane sec on ajoute à température ambiante sous agitation 34,3 cm³ de triéthylamine, 58,6 g de di-tert-butyl dicarbonate, puis 2,98 g de diméthylamino-4 pyridine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures, lavé par 100 cm³ d'une solution aqueuse d'acide citrique, puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse 20 d'hydrogénocarbonate de sodium, puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 106,5 g de diphényl-7,7' tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aS,7aS) sous la forme d'une meringue orange.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆): 1,4(s, 9H, -C(CH₃)₃); 2,11(td, J=15 et 7,5, 1H, H axial du -CH₂-en 5); 2,3(dt, J=15 et 3,5, 1H, H équatorial du -CH₂- en 5); 2,75 à 2,9 (mt, 4H, -CH₂- en 6 et -CH₂- en 1); 3,26 (dd, J=7,5 et 7, 1H, -CH en 3a); 3,35 (dd, J=11 et 7, 1H, 1H du -CH₂- en 3); 3,97 (mt, 1H, -CH en 7a); 4,1(d, J=11, 1H, l'autre H du 30 -CH₂- en 3); 7,1 à 7,7 (mt, 10H, aromatiques).

Le chlorhydrate de diphenyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aS,7aS) peut être obtenu de la manière suivante :

A une suspension de 20 g de chlorhydrate de diphenyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) dans 250 cm³ d'acétate d'éthyle, on ajoute lentement, sous agitation, 50 cm³ de soude aqueuse 4N; l'agitation est poursuivie jusqu'à disparition du produit de départ. La solution organique est lavée par 100 cm³ d'eau distillée, par 100 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. A la solution ainsi obtenue, on ajoute sous agitation une solution de 9,3 g d'acide D-(-) mandélique dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les cristaux formés sont filtrés essorés, lavés par 50 cm³ d'acétate d'éthyle (deux fois) et séchés. Les cristaux sont repris par une solution de 220 cm³ d'acétonitrile et de 60 cm³ d'eau distillée, le mélange est porté au reflux sous agitation pendant 15 minutes; les cristaux formés sont filtrés, et à nouveau cristallisés dans un mélange de 100 cm³ d'acétonitrile et de 35 cm³ d'eau distillée. On obtient 6,4 g de D-mandélate de diphenyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aS,7aS).

A 6,4 g de D-mandélate de diphenyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aS,7aS) en solution dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle on ajoute 50 cm³ de soude aqueuse 1N; le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ; la solution organique est lavée par 50 cm³ d'eau distillée, par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et filtrée; elle est acidifiée sous agitation par addition de 2 cm³ d'une solution 9N d'acide chlorhydrique dans l'éthanol; les cristaux obtenus sont essorés, lavés par de l'acétate d'éthyle, puis par de l'oxyde d'isopropyle et séchés. On obtient 4,24 g de chlorhydrate de diphenyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aS,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 270°C avec décomposition.

L'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S) peut être préparé, par analogie avec les méthodes décrites par D.A Evans et coll., Tetrahedron, 44, 5525, (1988), selon le mode opératoire suivant:

A une solution refroidie à +5°C de 4,1 g de méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-2-(S)-propionyl]-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) dans 60 cm³ de tétrahydrofurane et 30 cm³ d'eau, on ajoute 1,52 g d'hydroxyde de lithium. Le mélange réactionnel est agité 3 heures à cette 5 température, puis, après retour à température ambiante, on rajoute de l'acétate d'éthyle, on décante, la phase aqueuse est acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, extraite par de l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide 10 obtenu est recristallisé dans l'hexane, essoré et séché. On obtient 0,4 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S) sous la forme de 20 cristaux blancs fondant à 102°C. $[\alpha]_D^{20} = +84,6^\circ$ (c=1; CHCl₃).

La méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-2-(S)-propionyl]-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) peut être obtenue de la manière suivante :

15 A une solution refroidie à -50°C de 10 g de méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) dans 150 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 19,1 g d'hexaméthyl-1,1,1,3,3,3 disilazanate de sodium, on agite 45 minutes à cette température, puis on ajoute 7,72 cm³ d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est en- 20 suite agité 15 heures à température ambiante, puis dilué par de l'acétate d'éthyle, lavé par 50 cm³ d'eau, puis par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est cristallisé dans l'oxyde d'isopropyle, essoré et sé- 25 ché. On obtient 4,2 g de méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-2-(S)-propionyl]-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) sous la forme d'un solide blanc.

La méthyl-4 phényl-5 (méthoxy-2 phénylacétyl)-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) peut être obtenue de la manière suivante :

30 A une suspension de 1,89 d'hydrure de sodium (dispersion à 80% dans la vaseline) dans 200 cm³ de tétrahydrofurane sec on ajoute à température ambiante 9,38 g d'acide méthoxy-2 phénylacétique. On refroidit cette suspension à -30°C, on ajoute 7,77 cm³ de chlorure de

pivaloyle, puis on ajoute enfin une solution refroidie à -78°C obtenue en additionnant une solution de 35,27 cm³ de butyllithium 1,6 M dans l'hexane à une solution refroidie à -78°C de 10 g de méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4S,5S) dans 200 cm³ de tétrahydrofurane 5 sec. Le mélange réactionnel est agité 45 minutes à -30°C, puis après retour à température ambiante, on ajoute 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis 500 cm³ d'acétate d'éthyle; après décantation la phase organique est lavée deux fois par 100 cm³ d'eau, puis deux fois par 100 cm³ d'une solution aqueuse 10 saturée de chlorure de sodium; séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,8 cm, hauteur 36 cm), en éluant sous une pression de 0,6 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 15 (85/15 puis 80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 14 à 31 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 13,6 g de méthyl-4 phényl-5 (méthoxy-2 phénylacétyl)-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) sous la forme d'une huile jaune.

20 Exemple 2

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 22 ci-après à partir de 0,68 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthyl-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) et de 0,28 cm³ de chlorure de phénylacétyle on obtient 0,4 g de diphényl-7,7 (méthyl-2 phényl)-4 25 phénylacétyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 208°C.

Le chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthyl-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) peut être préparé de la manière suivante:

En opérant selon l'exemple 1 à partir de 1,2 g de diphényl-7,7 30 (méthyl-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) on obtient 0,68 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthyl-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}):

3325, 3100-3000, 3000-2850, 3000-2300, 1600, 1585, 1560, 1495, 1445, 750, 700.

Le diphényl-7,7 (méthyl-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) peut être préparé de la manière suivante :

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 3 g de diphényl-7,7 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aS,7aS) et d'une suspension de bromure de méthyl-2 phénylimagnésium (préparée à partir de 4,6 cm^3 de bromo-2 toluène et de 0,93 g de magnésium dans 10 15 cm^3 de tétrahydrofurane anhydre) on obtient 1,5 g de diphényl-7,7 (méthyl-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans l'essai suivant.

Exemple 3 A une suspension de 1,1 g de chlorhydrate de diphényl-15 7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) dans 25 cm^3 de dichlorométhane sec on ajoute à température ambiante 0,35 cm^3 de triéthylamine, puis 0,33 cm^3 de chlorure de phénylacétyle. Le mélange réactionnel est agité 24 heures à cette température, dilué par 200 cm^3 de dichlorométhane, lavé par 100 cm^3 d'une solution 20 saturée en hydrogénocarbonate de sodium, par 100 cm^3 d'eau (deux fois), puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, 25 hauteur 22 cm), en éluant sous une pression d'azote de 50 KPa par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (55/45 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm^3 . Les fractions 11 à 18 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est cristallisé dans 70 cm^3 d'acetonitrile, les 30 cristaux sont essorés et séchés. On obtient 0,5 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 phénylacétyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆): 1,5 (dmt, J=14, 1H, 1H équatorial du -CH₂- en 5); 2,26 (dmt, J=14, 1H, H équatorial du -CH₂- en 6); 2,31 (td, J=14 et 3, 1H, H axial du -CH₂- en 5); 2,85 (mt, 1H, -CH<en 3a); 3,02 (td, J=14 et 2,5, 1H, H axial du -CH₂- en 6); 3,2 à 3,6 (mf, -5 CH₂- et CH<); 3,44 (s, 3H, -OCH₃); 6,8 à 7,6 (mt, 19 H aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹): 3100-3000, 3000-2850, 2840, 1640, 1600, 1580, 1495, 1450, 1245, 1030, 750, 720, 700.

Le chlorhydrate de diphenyl-7,7 (methoxy-2 phenyl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 2,7 g de diphenyl-7,7 (methoxy-2 phenyl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) on obtient 1,77 g de chlorhydrate de diphenyl-7,7 (methoxy-2 phenyl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆): 1,55 (d large, J=14, 1H, H équatorial du -CH₂- en 5); 2,34 (td, J=14 et 2,5, 1H, H axial du -CH₂- en 5); 2,37 (d large, J=14, 1H, H équatorial du -CH₂- en 6); 2,52 (mt, 1H du -CH₂- en 1); 2,93 (td, J=14 et 2,5; 1H, H axial du -CH₂- en 6); 3 à 3,3 (mt, 3H, -CH₂-en 3 et l'autre H du -CH₂- en 1); 3,42 (s, 3H, -OCH₃); 3,4 à 3,7 (mt, 2H, -CH< en 3a et 7a); 5,3 (mf étalé, 1H, -OH); 6,8 à 7,7 (mt, 14H, aromatiques).

Le diphenyl-7,7 (methoxy-2 phenyl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) peut être obtenu de la manière suivante :

25 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 2,75 g de diphenyl-7,7 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS), de 1,73 g de chlorure de cérium anhydre et d'une suspension de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium (obtenue à partir de 6,57 g de bromo-2 anisole et de 0,84 g de magnésium) on obtient 2,72 g de 30 diphenyl-7,7 (methoxy-2 phenyl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) sous forme d'une meringue blanche.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆): A température ambiante, on observe le mélange des rotamères: 1,3 et 1,35 (mt, 1H, 1H du -CH₂- en 5); 2,15 à 2,4 (mt, 2H, l'autre H du -CH₂- en 5 et 1H du -CH₂- en 6); 2,5 à 3,6 (mt, -CH₂- et -CH<); 3,35 et 3,39 (2s, 3H, -OCH₃); 4,68 et 4,72 (2s, 1H, -OH); 6,8 à 7,7 (mt, 14H aromatiques).

La diphényl-7,7 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 10 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) dans 50 cm³ de dichlorométhane sec on ajoute 10 à température ambiante sous agitation 4,3 cm³ de triéthylamine, 7,4 g de di-tert-butyl dicarbonate, puis 0,37 g de diméthylamino-4 pyridine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures, lavé par 150 cm³ d'une solution aqueuse d'acide citrique, puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 11 g de diphényl-7,7 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) sous la forme d'une meringue crème.

20 Spectre RMN du proton (DMSO d₆): 1,38 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 2,08 (td, J=14 et 6, 1H, H axial du -CH₂- en 5); 2,28 (dmt, 1H, H équatorial du -CH₂- en 5); 2,7 à 2,85 (mt, 4H, -CH₂- 1 et -CH₂- en 6); 3,27 (mt, 2H, -CH< en 3a et 1H du -CH₂- en 3); 3,9 à 4,05 (mt, 2H, -CH< en 7a et l'autre H du -CH₂- en 3); 7,1 à 7,7 (mt, 10H aromatiques).

25 Exemple 4

A une suspension de 0,8 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) dans 80 cm³ de dichlorométhane sec on ajoute 0,025 g d'hydroxy-1 benzotriazole, 0,27 cm³ d'acide phényl-2 propanoïque-(S), 0,32 cm³ de diisopropyléthylamine, puis on refroidit cette solution à +5°C et on ajoute rapidement une suspension de 0,43 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide dans 10 cm³ de dichlorométhane sec. Le mélange

réactionnel est agité 2 heures à +5°C, 18 heures à température ambiante, lavé par 20 cm³ d'eau, puis lavé par 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (deux fois), séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le 5 résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 20 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (65/35 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 6 à 12 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le réidu est rituré dans 10 de l'oxyde de diisopopyle. On obtient 0,53 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [phényl-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindole-4(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant avec décomposition à 128°C.

15 Exemple 5

A une suspension de 0,75 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) dans 60 cm³ de dichlorométhane sec on ajoute 0,024 g d'hydroxy-1 benzotriazole, 0,33 g d'acide acétyloxy-2 phényl-2 acétique-(S), puis on refroidit cette 20 solution à +5°C et on ajoute rapidement une suspension de 0,4 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide dans 20 cm³ de dichlorométhane sec, puis une solution de 0,63 cm³ de diisopropyléthylamine dans 20 cm³ de dichlorométhane sec. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à +5°C, 24 heures à température ambiante, dilué par 120 cm³ de dichlorométhane, lavé par 100 cm³ d'eau, puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,5 cm, hauteur 25 39 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 6 à 10 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,96 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [acétyloxy-2 phé-

nyl-2 acétyl-(S))-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre RMN du proton (DMSO-d_6): A température ambiante, on observe le mélange des deux rotamères): 1,25 (dmt, $J=14$, H équatorial du - CH_2- en 5); 1,4 (dmt, $J=14$, H équatorial du - CH_2- en 5); 2,01 (s, 3H, - OCOCH_3); 2,27 (mt, 2H, H du - CH_2- en 5 et 1H du - CH_2- en 6); 2,65 à 3,6 (mt, - CH_2- et - $\text{CH}<$); 3,22 (s, 3H, - OCH_3); 4,38 (s, OH d'un rotamère); 4,86 (s, OH de l'autre rotamère); 5,66 (s, -CO-CH-O d'un rotamère); 5,88 (s, -CO-CH-O de l'autre rotamère); 6,6 à 7,6 (mt, 19H aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}): 3400, 3100-3000, 3000-2850, 2830, 1740, 1660, 1600, 1580, 1495, 1450, 1235, 1050, 755, 700.

A une solution de 0,8 g de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 acétyloxy-2 phényl-2 acétyl-(S))-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) dans 30 cm^3 d'éthanol on ajoute 1,4 cm^3 d'une solution aqueuse de soude 1N, puis 10 cm^3 d'eau. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 1 heure, concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), repris par 50 cm^3 d'eau, puis 1,5 cm^3 de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, et extrait par 40 cm^3 d'acétate d'éthyle (3 fois). Les phases organiques sont réunies, lavées par 50 cm^3 d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,5 cm, hauteur 27 cm), en éluant sous une pression de 0,4 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm^3 . Les fractions 2 à 5 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est trituré dans de l'oxyde d'isopropyle. On obtient 0,6 g de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [hydroxy-2 phényl-2 acétyl-(S))-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 256°C.

Exemple 6

En opérant selon l'exemple 4, à partir de 2,25 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) et de 1,25 g d'acide tert-butoxycarbonylamino-2 phényl-2 acétique-(S) on obtient 0,35 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [tert-
5 butoxycarbonylamino-2 phényl-2 acétyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆): A température ambiante, on observe le mélange des rotamères: 1,3 et 1,4 (2s, -C(CH₃)₃); 1,3 à 1,7 (mt,
1H du -CH₂- en 5); 2,15 à 2,45 (mt, 2H, l'autre H du -CH₂- en 5 et un
10 H du -CH₂-en 6); 2,7 à 3,7 (mt, -CH₂- et -CH<); 3,33 et 3,4 (2s, -
OCH₃); 4,84 et 5,11 (2s, 1H du NCO-CH-N des deux isomères); 6,6 à 7,7
(mt, 19H aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹): 3580,
3550-3450, 3420, 3100-3000, 3000-2850, 2835, 1710, 1645, 1600, 1580,
15 1490, 1455, 1395, 1370, 1240, 1170, 1030.

En opérant selon l'exemple 1 à partir de 0,62 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [tert-butoxycarbonylamino-2 phényl-2 acétyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) on obtient 0,54 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [amino-2 phényl-2
20 acétyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆): On observe le mélange de diastéréoisomères: 1,34 et 1,53 (2dmt, J=14, 1H en totalité, H équatorial du -CH₂- en 5 pour les deux isomères); 2,31 (mt, 2H,
25 l'autre H du -CH₂- en 5 et 1H du -CH₂- en 6); 2,8 à 3,7 (mt, -CH₂- et
-CH<); 3,36 et 3,42 (2s, 3H, -OCH₃); 4,76 et 4,95 (2s, 1H, NCO-CH-N
des deux isomères); 6,6 à 7,7 (mt, 19H aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹): 3425,
3100-3000, 3000-2850, 2830, 3150-2500, 1660, 1600, 1585, 1495, 1450,
30 1235, 1030, 755, 700.

A une solution de 0,28 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-acétique dans 20 cm³ de dichlorométhane sec on ajoute 0,28 g de carbonyldiimidazole. On agite à température ambiante pendant 1 heure, puis on ajoute successivement une suspension de 0,7 g de chlorhydrate de triphényl-5 4,7,7 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) dans 20 cm³ de dichlorométhane sec, puis 0,48 cm³ de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité 24 heures à température ambiante, dilué par 100 cm³ de dichlorométhane, lavé par 100 cm³ d'eau (deux fois), puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 16 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (55/45 en volumes) et en recueillant des 10 fractions de 20 cm³. Les fractions 7 à 8 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 16 cm³ d'acetonitrile. Les cristaux sont essorés et séchés. On obtient 0,3 g de triphényl-4,7,7 (méthoxy-2 phényl)-acétyl-2 15 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 236°C.

Le chlorhydrate de triphényl-4,7,7 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 6,8 g de triphényl-4,7,7 tert-butoxycarbonyl-2 25 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) dans 60 cm³ de dioxane on ajoute à température ambiante une solution de 11,5 cm³ de dioxane chlorhydrique 6,3 N. Le mélange réactionnel est agité 2 heure à cette température, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est lavé par de l'acetonitrile, essoré puis séché. On obtient 4 g de chlorhydrate de triphényl-4,7,7 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆): 1,51 (td, J=14, 1H, H axial du -CH₂- en 5); 1,72 (d large, J=14, 1H, H équatorial du -CH₂- en 5); 2,34 (d large, J=14, 1H, H équatorial du -CH₂- en 6); 2,42 (td, J=10, 1H du

$-\text{CH}_2-$ en 1); 2,87 (td, J=14, 1H, H axial du $-\text{CH}_2-$ en 6); 2,94 (mt, 1H, $-\text{CH}<$ en 3a); 3,05 à 3,25 (mt, 3H, l'autre H du $-\text{CH}_2-$ en 1 et le $-\text{CH}_2-$ en 3); 3,57 (mt, 1H, $-\text{CH}<$ en 7a); 5,67 (mf, 1H, OH); 7,1 à 7,6 (mt, 15H aromatiques); 8,9 (2mf, 1H chacun, NH_2^+)

- 5 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}): 3500-3250, 3100-3000, 3000-2825, 2800-2250, 1600, 1580, 1495, 1445, 1075, 750, 700.

Le triphényl-4,7,7 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindo-lol-4-(3aS,4S,7aS) peut être préparé de la manière suivante :

- 10 A une solution de 11,66 g de diphenyl-7,7 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aS,7aS) dans 70 cm^3 de tétrahydrofurane sec, on ajoute goutte à goutte à température ambiante sous agitation une suspension de 10,78 g de bromure de phénylmagnésium dans 65 cm^3 d'oxyde de diéthyle. Le mélange réactionnel est agité à température
15 ambiante pendant 24 heures, porté au reflux pendant 5 heures, puis traité par 250 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, dilué par 200 cm^3 d'acétate d'éthyle, lavé par 200 cm^3 d'eau (deux fois), puis par 200 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,3 cm, hauteur 31,5 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm^3 . Les
20 fractions 23 à 48 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,75 g de triphényl-4,7,7 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous forme d'une meringue jaune pâle.

- Spectre RMN du proton (DMSO d_6): 1,37 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,65 (mt, 30 2H, $-\text{CH}_2-$ en 5); 2,28 (d large, J=14, 1H, H équatorial du $-\text{CH}_2-$ en 6); 2,65 (t, J=9, 1H du $-\text{CH}_2-$ en 1); 2,85 (mt, 1H, $-\text{CH}<$ en 3a); 3,05 (td, J=14 et 3,5; 1H, H axial du $-\text{CH}_2-$ en 6); 3,25 (mt, 2H, l'autre H

du -CH₂- en 1 et 1H du -CH₂- en 3); 3,4 (d, J=11, 1H, l'autre H du -CH₂- en 3); 3,5 (mt, 1H, -CH< en 7a); 4,4 (s, 1H, OH); 7,1 à 7,6 (mt, 15H aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹): 3425, 5 3100-3000, 3000-2850, 1680, 1600, 1580, 1495, 1475, 1410, 1365, 1170, 750, 700.

Exemple 8

En opérant selon l'exemple 4, à partir de 1,13 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) 10 et de 0,42 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-acétique on obtient 0,61 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 204°C.

Exemple 9

15 En opérant selon l'exemple 4, à partir de 0,75 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) et de 0,28 g d'acide (méthoxy-3 phényl)-acétique on obtient 0,54 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-3 phényl)-acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs 20 fondant à 185°C.

Exemple 10

En opérant selon l'exemple 4, à partir de 0,75 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) et de 0,28 g d'acide (méthoxy-4 phényl)-acétique on obtient 0,61 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-4 phényl)-acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs 25 fondant à 211°C.

Exemple 11

En opérant selon l'exemple 4, à partir de 0,8 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) et de 0,38 g d'acide naphtyl-1 acétique on obtient 1,16 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 (naphtyl-1 acétyl)-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme d'un solide blanc fondant à 225°C.

Exemple 12

En opérant selon l'exemple 4, à partir de 0,8 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) et de 0,34 g d'acide thiényl-3 acétique on obtient 0,53 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(thiényl-3)-acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant avec décomposition à 106°C.

Exemple 13

A une solution de 0,44 g d'acide indolyl-3 acétique dans 20 cm³ de dichlorométhane sec on ajoute 0,41 g de cabonyldiimidazole. On agite à température ambiante pendant 1 heure, puis on ajoute successivement une suspension de 1,1 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) dans 25 cm³ de dichlorométhane sec, puis 0,7 cm³ de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité 24 heures à température ambiante, dilué par 100 cm³ de dichlorométhane, lavé par 100 cm³ d'eau (deux fois), puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 22 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (35/65 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 7 à 8 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est trituré dans de l'oxyde de diisopropyle. On obtient 0,17 g de diphényl-7,7 (indolyl-3 acétyl)-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆): 1,48 (d large, J=14,5,1H, H équatorial du -CH₂- en 5); 2,27 (d large, J=14,5, 1H, H équatorial du -CH₂- en 6); 2,32 (td, J=14,5 et 2, 1H, H axial du -CH₂- en 5); 3,02 (td, J=14,5 et 2, 1H, H axial du -CH₂- en 6); 2,88 et 3,2 à 3,7 (2mt, respectivement 1H et 5H, -CH₂- et -CH); 3,44 (s, 3H, -OCH₃); 3,52 (s, 2H, -N-COCH₂-); 6,8 à 7,6 (mt, 19H, aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹): 3425, 3125-3000, 3000-2850, 1625, 1585, 1490, 1460, 1235, 1030, 745, 700

Exemple 14

- 10 A une suspension de 0,96 g de chlorhydrate de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényle)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) dans 25 cm³ de dichlorométhane sec, on ajoute successivement à température ambiante sous agitation une solution de 0,43 g de chlorure d'(indolyl-3)-2 oxo-2 acétyle dans 20 cm³ de dichlorométhane sec, puis une solution de 0,6 cm³ de triéthylamine dans 5 cm³ de dichlorométhane sec. Le mélange réactionnel est agité 24 heures à cette température, puis dilué par 200 cm³ de dichlorométhane, lavé par 100 cm³ de solution aqueuse de soude 1N, par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,5 cm, hauteur 31 cm), en éluant sous une pression de 0,4 bar d'azote par un mélange de dichloro-1,2 éthane et de méthanol (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 2 à 9 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,15 g de diphenyl-7,7 [oxo-2 (indolyl-3)-2 acetyl]-2 (méthoxy-2 phényle)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme d'une meringue orange.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹): 3400, 3250, 3100-3000, 3000-2850, 2835, 1650-1600, 1580, 1520, 1490, 1455, 1235, 1030, 755, 700.

A une solution de 1,1 g de diphényl-7,7 [oxo-2 (indolyl-3)-2 acétyl-(RS)]-2, (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) dans 35 cm³ d'éthanol on ajoute, à température ambiante sous agitation, 0,38 g de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité 4 heures à cette température, puis traité par 2 cm³ d'acide acétique et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est dissous dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée par 50 cm³ d'une solution aqueuse de soude 0,1N, par 50 cm³ d'eau, puis par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 27 cm), en éluant sous une pression de 0,4 bar d'azote par un mélange de dichloro-1,2 éthane et de méthanol (96/4 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 17 à 31 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est trituré dans de l'oxyde de diisopropyle. On obtient 0,45 g de diphényl-7,7 [hydroxy-2 (indolyl-3)-2 acétyl-(RS)]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆): A température ambiante, on observe un mélange d'isomères et de rotamères: 1,4 (mt, 1H, H équatorial du -CH₂- en 5); 2,3 (mt, 2H, H axial du -CH₂- en 5 et 1H du -CH₂- en 6); 2,5 à 3,8 (mt, -CH₂- et -CH<); 3,30-3,32-3,35 et 3,38 (4s, OCH₃ des différents isomères et rotamères); 5-5,12-5,24 et 5,28 (4s, 1H, >N-CO-CH-O des différents isomères et rotamères); 6,5 à 7,8 (mt aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹): 3420, 3125-3000, 3000-2850, 2830, 1630, 1600, 1580, 1495, 1450, 1235, 1030, 755, 745, 700.

Exemple 15 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 4, à partir de 0,8 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) et de 0,39 g d'acide (fluoro-5

indolyl-3)-acétique on obtient 0,36 g de diphényl-7,7 [(fluoro-5 indolyl-3)-acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindo-lol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant avec décomposition à 170°C.

5. Exemple 16

En opérant selon l'exemple 4, à partir de 0,8 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) et de 0,41 g d'acide (méthoxy-5 indolyl-3)-acétique on obtient 0,66 g de diphényl-7,7 [(méthoxy-5 indolyl-3)-acétyl]-2 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme d'une meringue beige.

10 Spectre RMN du proton (DMSO d₆): 1,5 (d large, J=14, 1H, H équatorial du -CH₂- en 5); 2,29 (d largé, J=14, 1H, H équatorial du -CH₂- en 6); 2,35 (td, J=14 et 2,5; 1H axial du -CH₂- en 5); 3,04 (td, J=14 et 15 2,5; H axial du -CH₂- en 6); 2,8 à 3,9 (mt, -CH₂- et -CH<); 3,44 (s, -OCH₃); 3,75 (s, NCO-CH₂-); 3,89 (s, 3H, -OCH₃ de l'indole); 6,7 à 7,7 (mt, 18H aromatiques); 10,3 (mf, 1H, NH de l'indole).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹): 3300-2200, 20 3125-3000, 3000-2850, 2830, 1625, 1600, 1580, 1485, 1450, 1230, 1215, 1025, 755, 700.

Exemple 17

En opérant selon l'exemple 4, à partir de 0,75 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) et de 0,32 g d'acide (méthyl-1 indolyl-3)-acétique on obtient 0,56 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthyl-1 indolyl-3)-acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme d'une meringue beige.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆): A température ambiante, on observe le mélange des deux rotamères): 1,42 (mt, 1H, 1H du -CH₂- en 5); 2,31 (mt, 2H, l'autre H du -CH₂- en 5 et 1H du -CH₂- en 6); 2,94 (mt, 30 3,37 (s, 3H, l'autre H du -CH₂- en 6); 2,7 à 3,6 (mt, -CH₂- et -CH<); 3,37 (s, 3H,

-OCH₃) ; 3,45 et 3,5 (2s, 2H, -COCH₂Ar) ; 3,72 et 3,78 (2s, 3H, NCH₃) ; 6,8 à 7,7 (mt, 19H aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹): 3400, 3125-3000, 3000-2850, 2830, 1637, 1600, 1580, 1485, 1450, 1235, 1050, 5 750, 700.

Exemple 18

- A une solution de 4,5 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) dans 100 cm³ de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute 4,2 cm³ de triéthylamine puis 2,4 g du chlorure de l'acide (méthoxy-2 phényl)acétique dans 50 cm³ de dichlorométhane. On agite à température ambiante pendant 90 minutes; le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 10 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide cristallisé est repris par 100 cm³ 10 d'oxyde de diisopropyle puis filtré, lavé par 50 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium puis 50 cm³ d'oxyde de diisopropyle. 15 On obtient 4,35 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 (méthoxy-2 phényl) acetyl-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) sous forme d'un solide beige clair fondant à 278°C.
- 20 Le chlorure de l'acide (méthoxy-2 phényl)acétique est obtenu à partir d'un mélange de 2,2 g d'acide (méthoxy-2 phényl)acétique et de 20 cm³ de chlorure de thionyle, porté à reflux 30 minutes. Après concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 2,4 g d'une huile jaune utilisée à l'état brut dans les synthèses ultérieures.
- 25 Le chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5 (3aRS,4RS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :
- A une solution de 5,15 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) dans 30 25 cm³ de dioxane, on ajoute à température ambiante une solution de 25 cm³ de dioxane chlorhydrique 6N. Le mélange réactionnel est agité

1 heure à cette température, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est lavé par 20 cm³ l'acetonitrile, essoré et séché. On obtient 4,5 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) sous forme de cristaux blancs fondant à une température supérieure à 300°C.

Le diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 26,4 g d'acétoxy-5 diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) et de 43,3 g de chlorure de cérium anhydre dans 265 cm³ de tétrahydrofurane sec, on ajoute goutte à goutte à température ambiante sous agitation une suspension de 30,9 g de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium dans 170 cm³ de tétrahydrofurane sec. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures, traitée par 400 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, repris par 1000 cm³ d'acétate d'éthyle puis filtré sur célite. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 7 cm, hauteur 55 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 10 à 19 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 18 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) sous forme de cristaux blancs fondant à 229°C.

L'acétoxy-5 diphényl-7,7 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 19 g de chlorhydrate d'acétoxy-5 diphényl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) dans 200 cm³ de dichlorométhane sec, on ajoute à une température voisine de 5°C, sous agitation, 46,9 cm³ de triéthylamine, 11,8 g de di-tert-butyl dicarbonate, puis 0,3 g

de diméthylamino-4 pyridine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures puis lavé par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 120 cm³ d'oxyde de diisopropyle. On obtient 21 g d'acétoxy-5 diphenyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) sous forme de cristaux blancs fondant à 213°C.

Le chlorhydrate d'acétoxy-5 diphenyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 51,2 g d'acétoxy-5 diphenyl-7,7 vinyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolinone-4-(3aRS,5RS,7aRS) dans 118 cm³ de dioxane, on ajoute à température ambiante, une solution de 394 cm³ de dioxane chlorhydrique 5,2 N. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à cette température, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est recristallisé dans 200 cm³ d'éthanol bouillant. On obtient 13,4 g de chlorhydrate d'acétoxy-5 diphenyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) sous forme de cristaux blancs fondant à une température supérieure à 300°C.

L'acétoxy-5 diphenyl-7,7 vinyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolino-ne-4-(3aRS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 58 g d'acétoxy-5 benzyl-2 diphenyl-7,7 perhydroisoindolinone-4-(3aRS,5RS,7aRS) dans 580 cm³ de dichlorométhane sec, on ajoute à température ambiante sous agitation 13,6 cm³ de chloroformate de vinyle. Le mélange réactionnel est porté à reflux du solvant pendant une heure, refroidi à température ambiante et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 400 cm³ d'un mélange d'oxyde de diisopropyle et d'éther de pétrole (50/50 en volumes). On obtient 51,4 g d'acétoxy-5 diphenyl-7,7 vinyloxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) sous forme de cristaux jaunes fondant à 205-210°C.

L'acétoxy-5 benzyl-2 diphényl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 86 g d'acétoxy-6 diphényl-4,4 cyclohexènone-2 et de 96 cm³ de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine dans 1000 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 15 gouttes d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante 15 heures puis on ajoute 2 g de carbonate de sodium et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 7 cm, hauteur 70 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (20/80 en volumes) et en recueillant des fractions de 200 cm³. Les fractions 6 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 70 g d'acétoxy-5 benzyl-2 diphényl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) sous forme de miel (point de fusion inférieur à 40°C).

La N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine peut être préparée selon la méthode de Y. TERAO et coll., Chem. Pharm. Bull., 33, 2762 (1985).

L'acétoxy-6 diphényl-4,4 cyclohexènone-2 peut être préparée selon la méthode décrite par W.OPPOLZER et coll., Helv. Chim. Acta, 59, 2012 (1976).

Exemple 19

En opérant selon l'exemple 18 à partir de 0,5 g chlorhydrate de diphényl-7,7 phényl-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aS,4S,5S,7aS) et de 0,39 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-acétique, on obtient 0,4 g de diphényl-7,7 phényl-4 (méthoxy-2 phényl) acétyl-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aS,4S,5S,7aS) sous forme d'un solide blanc fondant avec décomposition à 150°C.

Exemple 20

En opérant selon l'exemple 1 à partir de 0,5 g chlorhydrate de diphényl-7,7 phényl-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aS,4S,5S,7aS) et de 0,25 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S), on obtient 0,52 g de diphényl-7,7 phényl-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aS,4S,5S,7aS) sous forme d'un solide blanc fondant avec décomposition à 158°C.

Exemple 21

A une solution de 0,9 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS), de 0,4 g d'acide indolyl-3 acétique et de 20 mg d'hydrate d'hydroxy-1-benzotriazole dans 90 cm³ de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute 0,46 g de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide et 0,34 cm³ de diisopropylamine. On agite à température ambiante pendant 15 heures, acidifie par HCl 0,1 N puis reprend par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). La meringue obtenue est recristallisée dans 10 cm³ d'acétonitrile bouillant. On obtient 0,85 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 (indolyl-3) acétyl-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) sous forme d'un solide blanc fondant à 266°C.

Exemple 22

A une suspension de 0,14 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 fluoro-4 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindole-(3aS,4S,7aS) dans 7 cm³ de dichlorométhane sec on ajoute à température ambiante 0,1 cm³ de triéthylamine, puis 0,04 cm³ de chlorure de phénylacétyle. Le mélange réactionnel est agité 5 heures à cette température, dilué par 100 cm³ de dichlorométhane, lavé par 40 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, puis par 40 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est tritiqué dans de l'oxyde de diisopropyle. On obtient 0,1 g de diphényl-7,7 fluoro-4 (méthoxy-2 phényl)-4 phénylacetyl-2 perhydroisoindole-(3aS,4S,7aS) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre RMN du proton (DMSO-D₆): A température ambiante, on observe un mélange de rotamères: 1,62 (mt, 1H, 1H du -CH₂- en 5); 2 à 3,8 (mt, -CH₂- et -CH<); 3,38 et 3,42 (2s, 3H, -OCH₃); 6,7 à 7,6 (mt, 19H, aromatiques).

5 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹): 3100-3000, 3000-2850, 2840, 1640, 1600, 1580, 1495, 1455, 1240, 1030, 755, 720, 700

Le chlorhydrate de diphényl-7,7 fluoro-4 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindole-(3aS,4S,7aS) peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 2,07 g de diphényl-7,7 fluoro-4 (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindole-(3aS,4S,7aS) dans 20 cm³ de dioxane, on ajoute à température ambiante une solution de 20 cm³ de dioxane chlorhydrique 6,3 N. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 3 heures, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 40 cm³ d'éthanol absolu, les cristaux sont essorés puis séchés. On obtient 1 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 fluoro-4 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindole-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 270°C.

Le diphényl-7,7 fluoro-4 (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindole-(3aS,4S,7aS) peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution refroidie à 0°C de 6,48 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) dans 70 cm³ de dichlorométhane sec, on ajoute goutte à goutte une solution de 4,3 cm³ trifluorure de diéthylaminosoufre dans 20 cm³ de dichlorométhane sec. Le mélange réactionnel est agité 3 heures à cette température, lavé par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est

chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,8 cm, hauteur 26 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 34 à 63 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,2 g de diphenyl-7,7 fluoro-4 (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindo-le-(3aS,4S,7aS) sous la forme d'une meringue blanche.

Exemple 23

10 A une solution de 1,5 g de chlorhydrate de diphenyl-4,4 (méthoxy-2 phényl)-7 hexahydro-2,3,3a,4,5,7a isoindole-(3aS,7aR) dans 20 cm³ de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute 1,5 cm³ de triéthylamine puis 1,6 g du chlorure de l'acide (méthoxy-2 phényl)acétique. On agite à température ambiante pendant 15 heures; le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 40 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3,6 cm, hauteur 25 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 14 à 28 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). La meringue jaune obtenue est recristallisée dans 10 cm³ de cyclohexane pour fournir 0,38 g de diphenyl-4,4 (méthoxy-2 phényl)acetyl-2 (méthoxy-2 phényl)-7 hexahydro-2,3,3a,4,5,7a isoindole-(3aS,7aR) sous forme d'un solide beige fondant à 142°C.

Le chlorhydrate de diphenyl-4,4 (méthoxy-2 phényl)-7 hexahydro-2,3,3a,4,5,7a isoindole-(3aS,7aR) peut être obtenu de la manière suivante :

30 Une solution de 8,56 g de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) dans 53 cm³ d'acide acétique et 30 cm³ d'acide chlorhydrique 12 N est chauffée à 95°C pendant 45 minutes puis refroidie à température ambiante et concen-

trée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est recristallisé dans 20 cm³ d'acétonitrile. On obtient 5,2 g de chlorhydrate de diphényl-4,4 (méthoxy-2 phényl)-7 hexahydro-2,3,3a,4,5,7a isoindole-(3aS,7aR) sous forme de cristaux blancs fondant à une température supérieure à 300°C et utilisé à l'état brut dans les synthèses ultérieures.

Exemple 24

Une solution de 1,03 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 phénylacetyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,7aS) et de 0,95 g d'acide 10 méthyl-4 phénylsulfonique dans 50 cm³ de toluène est portée au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué par 200 cm³ de dichlorométhane, lavé par 100 cm³ d'une solution aqueuse de soude 4N (deux fois), par 100 cm³ d'eau, puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3,5 cm, hauteur 25 cm), en éluant sous une pression de 0,4 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 5 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est trituré dans de l'éther de pétrole. On obtient 0,38 g de diphényl-4,4 (méthoxy-2 phényl)-7 phénylacetyl-2 hexahydro-2,3,3a,4,5,7a-(1H)-isoindole-(3aS,7aR) sous la forme d'une meringue blanche.

25 Spectre RMN du proton (DMSO d₆): A température ambiante, on observe le mélange des rotamères: 2,5 à 3,9 (mt, -CH₂- et -CH<); 3,17 et 3,32 (ab J=12,5 et ab limite, -COCH₂Ar); 3,48 et 3,5 (2s, -OCH₃); 5,87 (mt, 1H, H vinylique); 6,7 à 7,6 (mt, 19H aromatiques).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹): 3100-3000, 30 3000-2850, 2840, 1640, 1600, 1580, 1495, 1450, 1245, 1030, 750, 720, 700.

Exemple 25

En opérant selon l'exemple 4, mais à partir de 1 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) et de 0,37 g d'acide phénylacétique on obtient 0,3 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 phénylacetyl-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) 5 sous la forme de cristaux blancs fondant à 192°C.

Exemple 26

En opérant selon l'exemple 4, mais à partir de 1 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) et de 0,48 g d'acide (diméthylamino-2 phényl) acétique on obtient 10 0,91 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(diméthylamino-2 phényl) acetyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 207°C.

Exemple 27

En opérant selon l'exemple 4, mais à partir de 1 g de chlorhydrate de 15 diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) et de 0,48 g d'acide indényl-3 acétique on obtient 0,21 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(indényl-3)-acetyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆): A température ambiante, on observe 20 le mélange des rotamères: 3,35 (2s, 3H du OCH₃); 4,82 (1H du OH); 6,1 et 6,4 (1H de l'indène); 6,8 à 7,6 (m, 18 H des phényles et de l'indène).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹): 3410, 3100-3000, 3000-2850, 2830, 1630, 1600, 1580, 1495, 1485, 1450, 1460-25 1425, 1235, 1025, 755, 755-700

Exemple 28

En opérant selon l'exemple 4, mais à partir de 2 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) et de 0,96 g d'acide indolyl-3 acétique on obtient 2,17 g de diphé-

nyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(indolyl-3)-acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 142°C.

Exemple 29

En opérant selon l'exemple 4, mais à partir de 0,8 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) et de 0,46 g d'acide (benzo[b]thiényl-3)acétique on obtient 0,5 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(benzo[b]thiényl-3)acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 130°C avec décomposition.

10 Exemple 30

En opérant selon l'exemple 4, mais à partir de 0,73 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) et de 0,5 g d'acide (benzyloxy-2 phényl)-2 propionique-(S) on obtient 0,73 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(benzyl-oxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆): A température ambiante, on observe le mélange des rotamères: 1,15 (2d, 3H du CH₃-CH); 3,35 (2s, 3H du OCH₃); 3,98 et 3,78 (2q, 1H du CH-CH₃); 4,2 (s, 1H du OH); 4,6 à 5 (2dd, 2H du CH₂O); 6,7 à 7,6 (m, 23H aromatiques).

A une solution de 0,73 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(benzyloxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) obtenus précédemment, dans 20 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 0,005 g de palladium sur charbon à 10% et on fait buller, à température ambiante de l'hydrogène dans le mélange réactionnel pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur célite, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2,4 cm, hauteur 20 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de

30 cm³. Les fractions 3 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,2 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(hydroxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs 5 fondant à 150°C avec décomposition.

L'acide (benzyloxy-2 phényl)-2 propionique-(S) peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 1,07 g de N-[(benzyloxy-2 phényl)-2-(S) propionyl] camphor-2,10-sultame-(1R,2S) dans un mélange de 0,47 cm³ de solution 10 aqueuse de soude à 30% et de 10 cm³ de tétrahydrofurane est agitée à température ambiante pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), puis dilué par 20 cm³ d'eau distillée, la phase aqueuse est extraite par 25 cm³ de dichlorométhane, puis acidifiée par 3 cm³ de solution aqueuse d'acide 15 chlorhydrique à 37%, et enfin extraite 3 fois par 25 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,5 g d'acide (benzyloxy-2 phényl)-2 propionique-(S) sous la forme d'une huile incolore.

20 Spectre RMN du proton (CDCl₃): 1,5 (d, 3H du CH₃-CH); 4,18 (q, 1H du CH-CH₃); 5,1 (2H du OCH₂); 6,95 à 7,45 (m, 9H aromatiques).

Le N-[(benzyloxy-2 phényl)-2-(S) propionyl]camphor-2,10-sultame-(1R,2S) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 4,1 g de N-[(benzyloxy-2 phényl) acétyl] camphor-25 2,10-sultame-(1R,2S) dans 40 cm³ de tétrahydrofurane refroidie à - 78°C on ajoute par fractions 1,62 g de tertiobutyrate de potassium, puis on ajoute goutte à goutte à cette suspension une solution de 2,63 cm³ d'iodure de méthyle dans 2 cm³ de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité à -78°C pendant 18 heures, puis on ajoute 30 40 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est extrait par 80 cm³ d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée deux fois par 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, séchée

sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 39 cm), en éluant sous une pression de 0,3 bar d'azote par du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 21 à 53 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans l'oxyde de diisopropyle. On obtient 1,1 g de N-[(benzyloxy-2 phényl)-2-(S) propionyl] camphor-2,10-sultame-(1R,2S) sous la forme de cristaux blancs fondant à 131°C.

10 Le N-[(benzyloxy-2 phényl)-acétyl] camphor-2,10-sultame-(1R,2S) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution refroidie à +10°C de 3,23 g de camphor-2,10-sultame-(1R,2S) dans 16 cm³ de dichlorométhane sec, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,74 g de soude dans 20 cm³ d'eau distillée, puis 15 0,03 cm³ d'Aliquat 336®. On ajoute ensuite goutte à goutte à +10°C une solution de 3,9 g de chlorure de (méthoxy-2 phényl) acétyle dans 5 cm³ de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à +10°C, décanté, la phase aqueuse est extraite par 80 cm³ de dichlorométhane, les phases organiques sont réunies, lavées par 80 cm³ d'eau 20 distillée, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 15 cm³ d'oxyde de diisopropyle. On obtient 4,1 g de N-[(benzyloxy-2 phényl)-acétyl] camphor-2,10-sultame-(1R,2S) sous la forme de cristaux blancs fondant à 116°C.

25 Exemple 31

En opérant selon l'exemple 4, mais à partir de 12,27 g de chlorhydrate de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolol-4 et de 7,88 g d'acide (benzyloxy-2 phényl)-acétique on obtient 16,4 g de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(benzyloxy-2 phényl) acétyl]-2 30 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆): A température ambiante, on observe le mélange des rotamères: 3,4 (s, 3H du OCH₃); 5 (s, 2H du -CH₂O); 6,85 à 7,5 (m, 23H aromatiques).

En opérant selon l'exemple 30 à partir de 16,4 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(benzyloxy-2 phényl)-2 acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) on obtient 11,4 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(hydroxy-2 phényl)-2 acétyl]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 190°C.

Exemple 32

10 A une suspension de 5 g de chlorhydrate de diphényl-4,4 (méthoxy-2 phényl)-7 hexahydro-2,3,3a,4,5,7a-(1H)-isoindole-(3aS,7aR) dans 70 cm³ de dichlorométhane sec on ajoute 0,16 g d'hydroxy-1 benzotriazole, 2,59 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S), 2,08 cm³ de diisopropyléthylamine, puis on refroidit cette solution à +5°C et
15 on ajoute rapidement une suspension de 2,8 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide dans 10 cm³ de dichlorométhane sec. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à +5°C, puis 24 heures à température ambiante, lavé par 20 cm³ d'eau, puis par 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (deux fois), séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 20 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en
20 recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 2 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est trituré dans l'oxyde de diisopropyle. On obtient 4,43 g de diphényl-4,4 (méthoxy-2 phényl)-7 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 hexahydro-2,3,3a,4,5,7a-(1H)-isoindole-(3aS,7aR) sous la forme de cristaux blancs fondant à 104°C avec décomposition.

Exemple 33

A une solution de 1,1 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aS,4S,5S,7aS) et de 0,58 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propanoïque-(S) dans 30 cm³ de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute 30 mg d'hydrate d'hydroxy-1-benzotriazole, 0,66 g de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide et 0,6 cm³ de diisopropyléthylamine. On agite 3 heures et 30 minutes à température ambiante, ajoute 100 cm³ d'eau et 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu jaune obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression d'azote de 50 KPa par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 6 à 14 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,9 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-S]-2 perhydroisoindolediol-4,5 (3aS,4S,5S,7aS) fondant à 256°C.

Le diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aS,4S,5S,7aS) peut être obtenu de la manière suivante :

A 13 g de ditoluoyl-1,4-L-tartrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aS,4S,5S,7aS) en solution dans 260 cm³ de méthanol, on ajoute 520 cm³ d'eau et 70 cm³ de soude aqueuse 1N; le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ. Les cristaux formés sont filtrés, essorés et séchés. On obtient 7,6 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aS,4S,5S,7aS) fondant à 235°C.

Le ditoluoyl-1,4-L-tartrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aS,4S,5S,7aS) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 30 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) dans 500 cm³ de méthanol, on ajoute, sous agitation, 29,2 g d'acide (-) ditoluoyl-1,4-L-tartrique.

Après dissolution totale, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa); la meringue obtenue est cristallisée dans 500 cm³ d'oxyde d'éthyle. Les cristaux obtenus sont recristallisés à pouvoir rotatoire constant dans un mélange d'éthanol et d'eau (60/40 en volumes). On obtient 13,3 g de ditoluoyl-1,4-L-tartrate de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényle)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aS,4S,5S,7aS) fondant à 240°C.

- 5 Le diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényle)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante:
- 10 Un mélange de 2 g de benzyl-2 diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényle)-4 perhydroisoindolediol-4,5(3aRS,4RS,5RS,7aRS) et de 50 cm³ d'éthanol est chauffé à 65°C sous agitation; on ajoute 0,65 g d'hydroxyde de palladium sur charbon à 20% puis le mélange réactionnel est hydrogéné, sous agitation, à une température de 65°C et sous pression atmosphérique. Après 1 heure de réaction, le volume théorique d'hydrogène a été absorbé; le mélange réactionnel est filtré, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 10 cm³ d'oxyde d'isopropyle. On obtient 1,45 g de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényle)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 230°C.

- 15 Le benzyl-2 diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényle)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante:

A une suspension de 84,4 g de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium dans 1000 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, sous agitation, une solution de 22 g d'acétoxy-5 benzyl-2 diphenyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) dans 220 cm³ de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures, traité par 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, repris par 200 cm³ d'oxyde d'éthyle et 200 g de glace. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 250 cm³ d'éther de pétrole puis recristallisé dans 200 cm³ de méthanol; les

cristaux sont lavés par 200 cm³ d'oxyde d'isopropyle. On obtient 16,4 g de benzyl-2 diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 236°C.

Exemple 34

5 Le diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(benzyloxy-2 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) peut être préparé selon le mode opératoire de l'exemple 33, à partir de 1,24 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) et de 0,8 g d'acide (benzyloxy-2) phényl acétique. On obtient
10 1,7 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(benzyloxy-2 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 158°C.

Un mélange de 1,5 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(benzyloxy-2 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5 (3aRS,4RS,5RS,7aRS) et
15 de 50 cm³ d'éthanol est chauffé à 60°C sous agitation; on ajoute 0,5 g d'hydroxyde de palladium sur charbon à 20% puis le mélange réactionnel est hydrogéné, sous agitation, à une température de 60°C et sous pression atmosphérique. Après 45 minutes de réaction, le volume théorique d'hydrogène a été absorbé; le mélange réactionnel est
20 filtré, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 20 cm³ d'oxyde d'isopropyle. On obtient 0,8 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(hydroxy-2 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 188-190°C.

Exemple 35

25 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 21, à partir de 0,62 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) et de 0,30 g d'acide (diméthylamino-2) phényl acétique, on obtient 0,47 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(diméthylamino-2 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 250°C.

Exemple 36

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 21 à partir de 1,04 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aS,4S,5S,7aS) et de 0,49 g d'acide indolyl-3 acétique, on obtient 1,25 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 (indolyl-3 acétyl)-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aS,4S,5S,7aS) fondant à 210°C.

Exemple 37

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 21 à partir de 0,62 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) et de 0,31 g d'acide (N-méthyl indolyl)-3 acétique, on obtient 0,55 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(N-méthyl indolyl-3) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 240°C.

Exemple 38

A une suspension de 6,4 g de diphényl-7,7 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolone-4-(3aS,7aS) et de 8,7 g de chlorure de cérium anhydre dans 250 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute goutte à goutte à température ambiante sous agitation une suspension de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium (préparée à partir de 14 cm³ de bromo-2 anisole et de 2,8 g de magnésium) dans 50 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. La suspension est agitée à température ambiante pendant 20 heures, puis portée au reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est traité par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, dilué par 500 cm³ d'acétate d'éthyle, lavé par 100 cm³ d'eau, puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (deux fois), séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5 cm, hauteur 40 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 16 à 26 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans un mélange d'acétonitrile et d'oxyde de diisopropyle. On

obtient 1,83 g de diphényl-7,7 [(méthoxy-2 phényl)-2 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 244°C.

La diphényl-7,7 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindo-lone-4-(3aS,7aS) peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 9,85 g de diphényl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aS,7aS) dans 120 cm³ de dichlorométhane sec on ajoute 0,46 g d'hydroxy-1 benzotriazole et 7,07 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S), puis on refroidit cette solution à +5°C et on ajoute rapidement une suspension de 7,91 g de chlorhydrate de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide dans 130 cm³ de dichlorométhane sec. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à +5°C, 2 heures à température ambiante, lavé par 50 cm³ d'eau, puis lavé par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (deux fois), séchée sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 6 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 36 à 60 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 12,3 g de diphényl-7,7 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolone-4-(3aS,7aS) sous forme de solide blanc.

Spectre RMN du proton (DMSO d₆): A température ambiante on observe le mélange des deux rotamères: 1,13 et 1,23 (2d, J=7,5, 3H en totalité, -CH₃); 1,9 à 2,3 (mt, 2H, -CH₂- en 5); 2,6 à 4,2 (mt, -CH₂- et -CH); 3,36 et 3,86 (2s, 3H en totalité, -OCH₃); 6,7 à 7,7 (mt, 14H, aromatiques).

Exemple 39

A une suspension de 4,09 g de diphényl-7,7 phénylacétyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) dans 50 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute une solution de bromure de phénylmagnésium (préparée à par-

tir de 3,14 g de bromobenzène et 0,48 de magnésium dans 30 cm³ d'éther). Le mélange réactionnel est agité 1 heure à 25°C puis chauffé au reflux pendant 2,5 heures, refroidi et traité par 150 cm³ de solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est
5 lavée à l'eau (2 x 100 cm³). Les phases aqueuses sont extraites par 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par 100 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 30 cm³ d'acetonitrile pour
10 donner 2,9 g de phénylacétyl-2 triphényl-4,7,7 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) sous la forme de cristaux blancs fondant à 270°C.

Exemple 40

A une suspension de bromure de phénylmagnésium (préparé à partir de 4,7 cm³ de bromobenzène et 1,1 g de magnésium) dans 40 cm³ d'éther éthylique, on ajoute goutte à goutte à 5°C pendant 20 minutes une solution de 7,0 g d'(indolyl-3 acétyl)-2 diphenyl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,7aRS) dans 50 cm³ de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures, traité par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure 20 d'ammonium, extrait avec trois fois 150 cm³ d'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée avec 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 25 0,06-0,20 mm, diamètre 4 cm, hauteur 30 cm) en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volume) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Après concentration sous pression réduite (2,7 kPa) on obtient 6,6 g d'(indolyl-3 acétyl)-2 triphényl-4,7,7 perhydroisoindolol-4-(3aRS,4RS,7aRS) sous forme de solide blanc fondant à 187°C.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques constituées par un produit de formule générale (I) ou un sel lorsqu'ils existent, éventuellement en association avec tout autre

produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie parentérale, orale, sublinguale, rectale, topique, oculaire, intranasale ou en aérosols à visée pulmonaire.

- 5 Les compositions stériles pour administration parentérale qui peuvent être notamment utilisées sous forme de perfusions sont de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en 10 particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans un milieu stérile injectable.
- 15 20 Les compositions pour administration rectale sont des suppositoires ou des capsules rectales, qui contiennent outre le produit actif des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.
- 25 Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention (éventuellement associé à un autre produit pharmaceutiquement compatible) est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, 30 par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.
- 35 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions,

des suspensions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

- 5 Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, ou des lotions.

Les compositions pour administration oculaires peuvent être des instillations.

- 10 Les compositions pour administration intranasale peuvent être des solutions ou des poudres pharmaceutiquement acceptables destinées à des gouttes ou à des pulvérisations.

15 Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 µm, par exemple le dextrans, le mannitol ou le lactose.

20 En thérapeutique humaine, les produits selon l'invention peuvent être particulièrement utiles dans le traitement des douleurs d'origine traumatique, post-chirurgicale, menstruelle, céphaliques, dans les algies vasculaires de la face (cluster headache) et dans les traitements des migraines. Les nouveaux dérivés de l'isoindole sont également utiles dans le traitement de l'inflammation en rhumatologie, dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et dans les troubles dus au dérèglement du système immunitaire, dans les traitements des inflammations en dermatologie tels que le psoriasis, l'herpès, les urticaires, les eczémas, les photodermatoses, les brûlures et dans les troubles inflammatoires dentaires ou oculaires et dans le domaine des sécrétions lachrymales; ils sont également utiles dans les tra-

tements des manifestations spastiques, douloureuses et inflammatoires des voies digestives (colites ulcéreuses, syndrome du colon irritable, maladie de Crohn), des voies urinaires (hyperréflexies urinaires, cystites) et des voies respiratoires (asthme, hypersécrétion bronchique, bronchite chronique, rhinites). Les produits selon l'invention peuvent également trouver une application dans les traitements de maladies neurologiques, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, dans les traitements des maladies inflammatoires et/ou autoimmunes et/ou démyélinisantes du système nerveux central et/ou périphérique (sclérose en plaque, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathies d'origine virale ...), dans les syndromes neurologiques en relation avec une extravasation plasmatique (œdème de la moelle épinière, œdème cérébral...), en relation avec une atteinte de la barrière hématoencéphalique ou dans tout syndrome neurologique spastique (traitements myorelaxants). Les produits selon l'invention peuvent également être utiles dans les traitements de l'anxiété, des psychoses, de la schizophrénie, ou encore dans les traitements des troubles cardiovasculaires tels de l'hypotension. Une autre application peut être également le traitement des troubles gynécologiques, le traitement des troubles liés à une mauvaise régulation de la croissance (nanisme, hypothyroïdies secondaires à des maladies chroniques de l'enfant, ostéoporose, développement de greffes).

Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Pour un adulte, elles sont généralement comprises entre 0,25 et 1500 mg par jour en prises échelonnées.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre une composition selon l'invention.

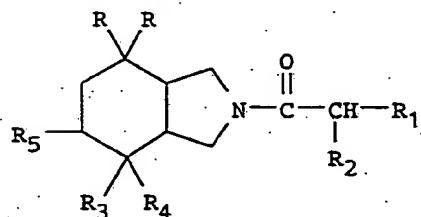
Exemple

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés de produit actif ayant la composition suivante :

- diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolol-4-(3aS,4S,7aS) ... 25 mg
5 - amidon 83 mg
- silice 30 mg
- stéarate de magnésium 3 mg

REVENDICATIONS

1 - Un dérivé de perhydroisoindole caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



5 dans laquelle

- les symboles R sont identiques et représentent des radicaux phényle éventuellement substitués par un atome d'halogène ou par un radical méthyle en position 2 ou 3,
- le symbole R₁ représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle pouvant être éventuellement substitués (par des atomes d'halogène ou des radicaux amino, alcoylamino ou dialcoylamino) alcoyloxy ou alcoylthio pouvant être éventuellement substitués [par des radicaux hydroxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino éventuellement substitués (par des radicaux phényle, hydroxy ou amino), ou dialcoylamino dont les parties alcoyle forment avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle à 5 à 6 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, éventuellement substitué par un radical alcoyle, hydroxy, hydroxyalcoyle]), ou substitué par des radicaux amino, alcoylamino, dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle tel que défini ci-dessus, ou représente un radical cyclohexadiényle, naphtyle, indényle ou hétérocyclique mono ou polycyclique, saturé ou insaturé contenant 5 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le

soufre, et éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou alcoyloxy,

- le symbole R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, alcoyle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoyl-aminoalcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, acyloxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, dialcoylaminoalcoyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, amino ou acylamino,

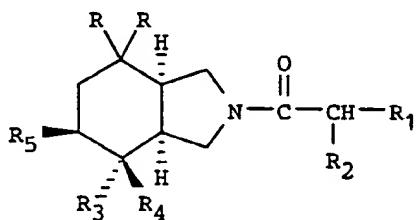
5 - le symbole R₃ représente un radical phényle éventuellement substitué en position -2 par un radical alcoyle ou alcoyloxy contenant 1 ou 2 atomes de carbone, et

10 - le symbole R₄ représente un atome de fluor ou un radical hydroxy, et le symbole R₅ représente un atome d'hydrogène ou bien

- les symboles R₄ et R₅ représentent des radicaux hydroxy, ou bien

- le symbole R₄ forme avec R₅ une liaison,

15 les radicaux alcoyle et acyle cités ci-dessus étant (sauf mention spéciale) droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone, sous forme racémique, sous ses formes stéréoisomères de structure :



sous ses formes (R) ou (S) sur la chaîne -CHR₁R₂, ou sous forme du
20 mélange de plusieurs de ces formes, ainsi que ses sels lorsqu'ils existent.

2 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce que le symbole R₁ est un radical hétérocyclique mono ou polycyclique, saturé ou insaturé choisi parmi thiényle, furyle, pyridyle, dithiinyde, indolyde, isoindolyde, benzothiényle,
25

thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, imidazolyle, pyrrolyle, triazolyle, thiadiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, ou naphtyridinyle.

3 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

5 - le symbole R₁ représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alcoyloxy, dialcoylamino, naphtyle, indényle ou hétérocyclique mono ou polycyclique choisi parmi thiényle, indolyle, benzothiényl et éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou alcoyloxy,

10 - le symbole R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alcoyle ou amino,

- le symbole R₃ représente un radical phényle éventuellement substitué en position -2 par un radical alcoyle ou alcoyloxy contenant 1 ou 2 atomes de carbone, et

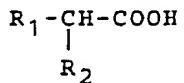
15 - le symbole R₄ représente un atome de fluor ou un radical hydroxy, et le symbole R₅ représente un atome d'hydrogène ou bien

- les symboles R₄ et R₅ représentent des radicaux hydroxy, ou bien

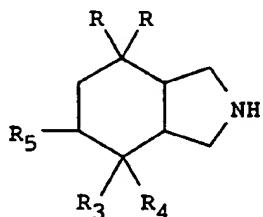
- le symbole R₄ forme avec R₅ une liaison.

4 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl]-2 perhydroisoindolol-4; du diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5; du diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(hydroxy-2 phényl)-2 acétyl]-2 perhydroisoindolol-4; du diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 (indolyl-3 acétyl)-2 perhydroisoindolediol-4,5; du diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-2 perhydroisoindolol-4; ou du diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(hydroxy-2 phényl)-2 propionyl]-2 perhydroisoindolol-4.

5 - Procédé de préparation d'un nouveau dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un acide ou un dérivé réactif de l'acide de formule générale :



5 dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme dans la revendication 1, sur un dérivé de l'isoindole de formule générale :

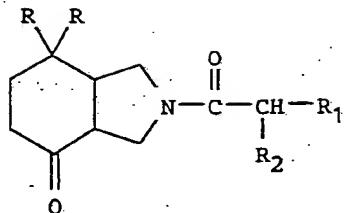


10 dans laquelle les symboles R , R_3 , R_4 et R_5 sont définis comme dans la revendication 1, puis transforme éventuellement le produit obtenu pour lequel R_4 est un radical hydroxy et R_5 est un atome d'hydrogène en un produit pour lequel R_4 est un atome de fluor et R_5 est un atome d'hydrogène ou pour lequel R_4 et R_5 forment ensemble une liaison, et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel lorsqu'ils existent.

15 6 - Procédé de préparation d'un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1 pour lequel R_5 est autre qu'un radical hydroxy, caractérisé en ce que l'on fait agir un composé organométallique de formule générale :



20 dans laquelle R_3 est défini comme précédemment, et M représente le lithium, un radical MgX ou CeX_2 pour lequel X est un atome d'halogène, sur un dérivé de perhydroisoindolone de formule générale :



dans laquelle R, R₁ et R₂ sont définis comme dans la revendication 1,
puis transforme éventuellement l'alcool obtenu en un dérivé de
perhydroisoindole pour lequel R₄ est un atome de fluor et R₅ est un
5 atome d'hydrogène ou en un dérivé de perhydroisoindole pour lequel R₄
et R₅ forment ensemble une liaison, et sépare éventuellement les
isomères, et/ou transforme le produit obtenu en un sel, lorsqu'ils
existent.

7 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient
10 au moins un produit selon la revendication 1, à l'état pur ou sous
forme d'association avec un ou plusieurs adjuvants ou diluants
compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00352

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁵ C07D209/44; A61K31/40; C07D409/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁵ C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A, 0 429 366 (RHONE-POULENC SANTE) 29 May 1991 (cited in the application) see claims	1,7
P,A	EP, A, 0 514 273 (RHONE-POULENC RORER SA) 19 November 1992 see claims	1,7

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 16 June 1993 (16.06.93)	Date of mailing of the international search report 12 July 1993 (12.07.93)
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300352
SA 72658

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 16/06/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0429366	29-05-91	FR-A-	2654725	24-05-91
		AU-B-	635361	18-03-93
		AU-A-	6683890	30-05-91
		CA-A-	2030569	24-05-91
		JP-A-	3176469	31-07-91
		US-A-	5102667	07-04-92
EP-A-0514273	19-11-92	FR-A-	2676442	20-11-92
		AU-A-	1883692	30-12-92
		WO-A-	9220653	26-11-92

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 93/00352

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB
CIB 5 C07D209/44; A61K31/40; C07D409/06

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée⁸

Système de classification	Symboles de classification
CIB 5	C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté

III. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS¹⁰

Catégorie ⁹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	EP,A,0 429 366 (RHÔNE-POULENC SANTÉ) 29 Mai 1991 cité dans la demande voir revendications -----	1,7
P,A	EP,A,0 514 273 (RHÔNE-POULENC RORER SA) 19 Novembre 1992 voir revendications -----	1,7

⁹ Catégories spéciales de documents cités¹¹

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 JUIN 1993

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12.07.93

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

VAN BIJLEN H.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300352
SA 72658

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Cesdits membres sont extraits du fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

16/06/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0429366	29-05-91	FR-A- 2654725 AU-B- 635361 AU-A- 6683890 CA-A- 2030569 JP-A- 3176469 US-A- 5102667	24-05-91 18-03-93 30-05-91 24-05-91 31-07-91 07-04-92
EP-A-0514273	19-11-92	FR-A- 2676442 AU-A- 1883692 WO-A- 9220653	20-11-92 30-12-92 26-11-92

EPO FORM P072

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82